

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-185016

(43)Date of publication of application : 25.07.1995

(51)Int.Cl.

A61N 1/30

(21)Application number : 06-079234

(22)Date of filing : 28.03.1994

(71)Applicant : HAGA MAKOTO

(72)Inventor : HAGA MAKOTO
HAYASHI MASAHIRO
KATO YURIKO
UENO YUJI

(30)Priority

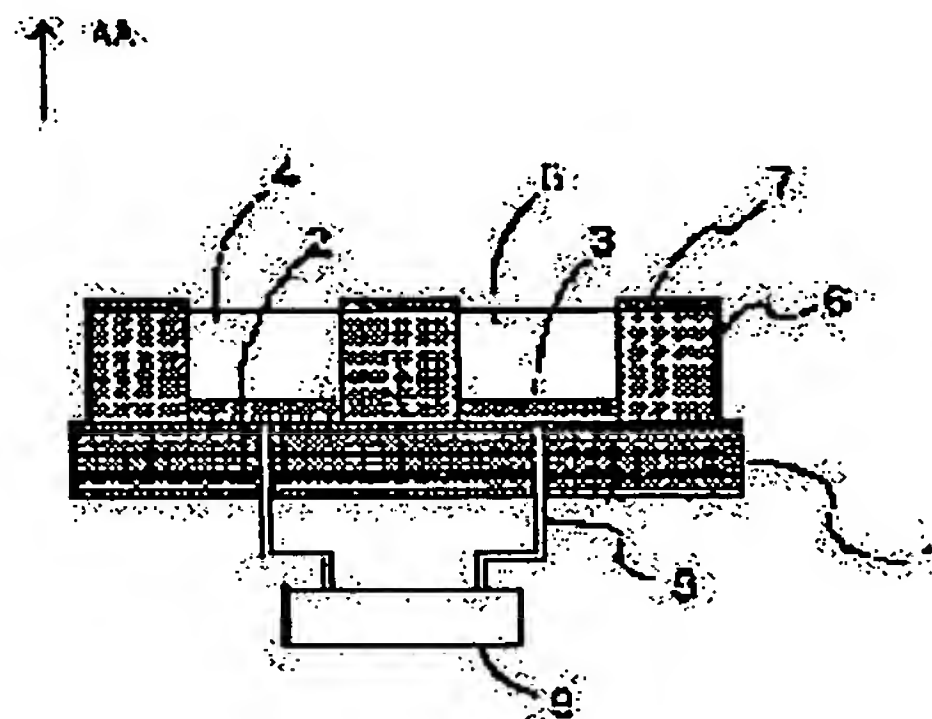
Priority number : 05251211 Priority date : 01.09.1993 Priority country : JP

(54) LIVING BODY APPLICATION DEVICE FOR IONTOPHORESIS

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an application device for iontophoresis for efficiently deliver medicine into a living body by reducing leakage of current on a surface of skin.

CONSTITUTION: In a living body application device for iontophoresis in which a medicinal electrode compartment 4 and a counter electrode compartment 5 are arranged in the same plane with an insulator 6 between them, a skin contact part 7 is formed on a skin fitting surface or the insulator 6.



BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-185016

(43)公開日 平成7年(1995)7月25日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 N 1/30

識別記号

庁内整理番号

7638-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平6-79234

(22)出願日 平成6年(1994)3月28日

(31)優先権主張番号 特願平5-251211

(32)優先日 平5(1993)9月1日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成5年3月5日、
社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第113年会講演
要旨集」に発表

(71)出願人 593185692

芳賀 信

東京都文京区本駒込6-14-14-207

(72)発明者 芳賀 信

東京都文京区本駒込6-14-14-207

(72)発明者 林 正弘

神奈川県茅ヶ崎市東海岸南1-13-3

(72)発明者 加藤 百合子

東京都新宿区北新宿1-12-14

(72)発明者 上野 裕司

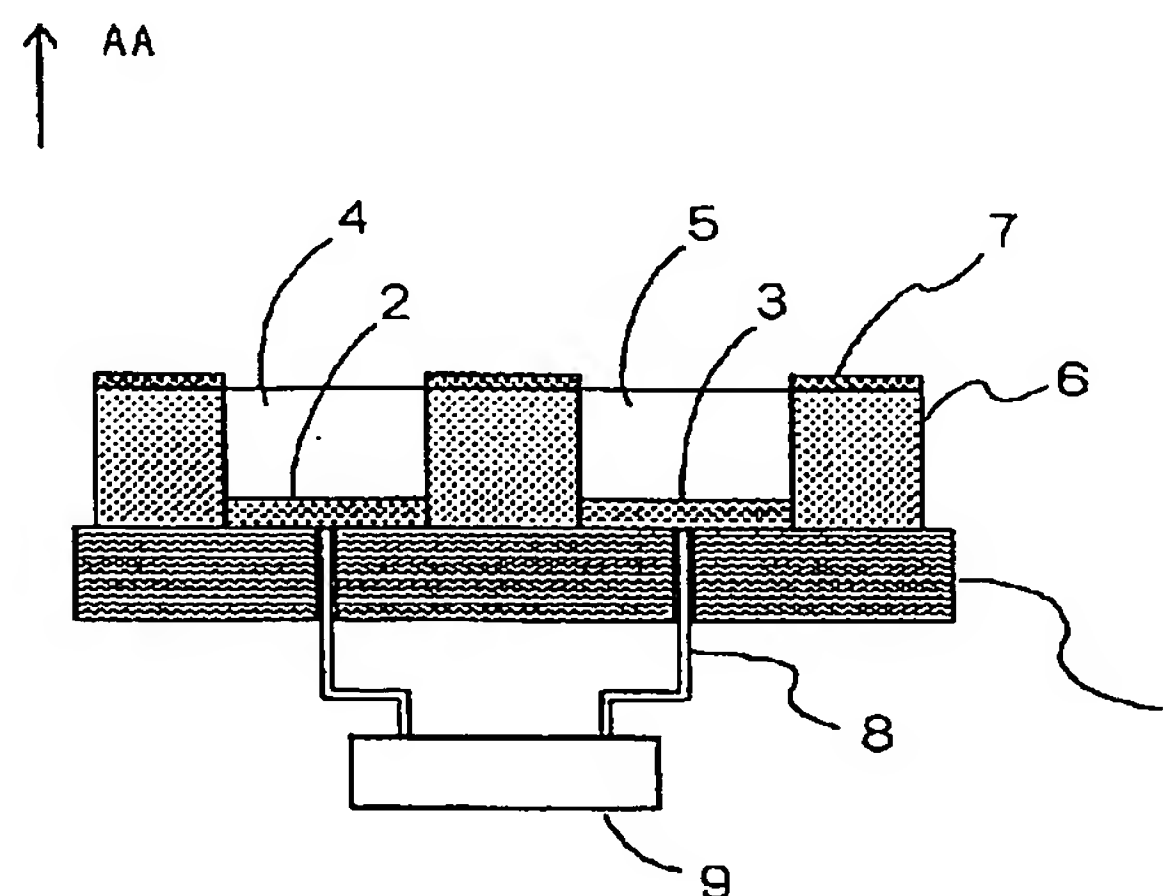
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188番地 清和
寮211号

(54)【発明の名称】 イオントフォレシス用生体適用デバイス

(57)【要約】

【目的】 皮膚表面における電流のリークを少なくすることによって効率よく薬物を生体内に送達するための、イオントフォレシス用生体適用デバイスの提供。

【構成】 同一面内に薬物極コンパートメント4と対極コンパートメント5とが絶縁体6を挟んで配置されるイオントフォレシス用生体適用デバイスにおいて、該絶縁体の皮膚装着面上に皮膚接着部7を有することを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 同一面内に薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとが絶縁体を挟んで配置されるイオントフォレシス用生体適用デバイスにおいて、該絶縁体の皮膚装着面上に皮膚接着部を有することを特徴とするイオントフォレシス用生体適用デバイス。

【請求項 2】 同一面内に薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとが絶縁体を挟んで配置されるイオントフォレシス用生体適用デバイスにおいて、該デバイスの皮膚装着面を覆うように

a) 導電性の低い材質からなり、

b) 電極-皮膚方向に貫通する細孔を有する

薬物透過膜を有し、かつ、該薬物透過膜上に、絶縁体の表面形状に対応して皮膚接着部を有することを特徴とするイオントフォレシス用生体適用デバイス。

【請求項 3】 薬物透過膜と絶縁体との間に接着性緩衝部を有する、請求項 2 に記載のイオントフォレシス用生体適用デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとが一体となったイオントフォレシス用生体適用デバイスに関し、より詳細には、貼付剤のように簡便な使用が可能でありながら電気量効率が良好であるイオントフォレシス用生体適用デバイスに関する。

【0002】

【従来の技術】 経皮治療システム (TTS) の一つとしてイオントフォレシスが注目され、種々の具体的なシステム、例えば、薬物極デバイスと対極デバイスとが分離独立して構成される医療機器タイプのものが既に実用化されてきた。近年、このような従来の医療機器タイプのものに代わって、システム全体がより小さく、また両極が同一面内に構成されていて、簡便な使用が可能なマイクロデバイスタイプのものが実用化にむけて検討されている。

【0003】 例えば特開平 3-133464 号公報には、特定の形状のイオントランスミッター (薬物極コンパートメント) とレシーバー (対極コンパートメント) とを、同一平面内に絶縁体を挟んで交互に配列したイオントフォレシス用電極デバイスが記載されている。また、特開平 4-208116 号公報には、電気制御によって有効成分の放出をプログラムすることができるイオントフォレシス用マイクロデバイスが記載されている。このデバイスでは複数の電極が同一平面上に絶縁されて配置されており、例えば、電極は薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとが絶縁材料によって間隔を開けて同心円状に配置されている。このようなマイクロデバイスは、全体の大きさが数 cm から数 10 cm と極めてコンパクトであるため従来の医療機器のタイプのも

のに比べて携帯性に優れ、あたかも貼付剤のように簡便に使用することができる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上述したマイクロデバイスにおいては、その形態上の制限から両極コンパートメントを近接した場所に配置せざるを得ず、薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとの配置間隔が極めて狭い。一方、イオントフォレシスを適用するヒトの皮膚組織の電気抵抗は数 100 k Ω と非常に高く、また、発汗作用により皮膚表面には常に水分が存在する。

【0005】 かかるヒトの生体皮膚に現実にはマイクロデバイスを用いてイオントフォレシスを行う場合、薬物極コンパートメントから発生する電流は電気抵抗の高い皮膚内を通過するよりも水分が存在し電気抵抗の少ない皮膚表面上を容易にリークしてしまう。このため、両極コンパートメントに必要な電圧を印加しても角質層下まで達する電流線が得られず、いわゆる電気量効率が著しく低下してしまう。皮膚組織内部への電流線分布が少なく
20 なければこれによって体内に送達される薬物量も低下するため、両極コンパートメントが分離独立したいわゆる医療機器タイプのシステムに比べて、治療目的に必要な薬物が十分に生体内に投与されないことになる。マイクロデバイスを用いてイオントフォレシスを行う場合の以上のような問題点はこれまで指摘されておらず、したがって、この問題点を解決する方法も全く検討されていなかった。

【0006】 本発明は、イオントフォレシス用マイクロデバイスの上述のような欠点を解消し、電気量効率の高い、すなわち、皮膚表面における電流のリークをできるだけ少なくして薬物を体内に効率よく送達することのできるイオントフォレシス用生体適用デバイスを提供するものである。また、本発明は、デバイスの両極コンパートメントが皮膚に良好に接触することのできるイオントフォレシス用生体適用デバイスをも提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】 請求項 1 に係る発明は、同一面内に薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとが絶縁体を挟んで配置されるイオントフォレシス用生体適用デバイスにおいて、該絶縁体の皮膚装着面上に皮膚接着部を有することを特徴とする。かかる構成を備えることによって、本発明のデバイスはその電気量効率を向上させることができ、ひいては、低電圧の印加で十分な量の薬物を体内に送達することが可能となる。

【0008】 また、請求項 2 に係る発明は、同一面内に薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとが絶縁体を挟んで配置されるイオントフォレシス用生体適用デバイスにおいて、該デバイスの皮膚装着面を覆うよう
50 に

a) 導電性の低い材質からなり、
b) 電極—皮膚方向に貫通する細孔を有する
薬物透過膜を有し、かつ、該薬物透過膜上に、絶縁体の表面形状に対応して皮膚接着部を有することを特徴とする。かかる構成を備えることによって、デバイスの電気量効率をより一層向上させるばかりでなく、両極コンパートメントのマトリックス成分として、たとえば電解質溶液等の液状のものを用いた場合でも、本発明の優れた効果を達成することができる。

【0009】さらに、請求項3に係る発明は、上記請求項2のデバイスの薬物透過膜と絶縁体との間に接着性緩衝部を有することを特徴とする。かかる構成を備えることによって、外薬物透過膜に設けた前記細孔、および前記皮膚接着部による効果と相まって、デバイスの電気量効率を著しく向上させることができる。

【0010】

【作用】すなわち、本発明にかかるイオントフォレシス用生体適用デバイスは、薬物極コンパートメントと対極コンパートメントとに挟まれて配置される絶縁体を、その表面形状に対応して有する皮膚接着部によって皮膚に密着させることにより、従来のマイクロデバイスタイプのものに見られた皮膚表面における電流のリークを減少させることができるものである。また、電極—皮膚方向にのみ貫通する細孔を有する低導電性の薬物透過膜をデバイスの皮膚接触面を覆うようにして備えることによって、両極コンパートメントのマトリックス成分として液状のものを用いた場合でも同様に、皮膚表面における電流のリークを抑えることができる。さらに、薬物透過膜と絶縁体との間に接着性緩衝部を備えることによって、皮膚装着時にデバイスの両極コンパートメントを覆う薬物透過膜を皮膚に密着させることができる。このように、本発明は、構造的に電気量効率の低下が生じやすいマイクロデバイスの欠点を克服するための種々の特徴的構造を備えたものであり、その結果、イオントフォレシスによる薬物の吸収促進効果が著しい。したがって、本発明のデバイスは医療の場で現実の使用に耐え得るばかりでなく、その応用範囲が広いものである。

【0011】

【実施例】図1は、本発明の一実施例のデバイスの皮膚装着面を上にした断面図を模式的に示したものであり、基板1、電極(a)2、電極(b)3、薬物極コンパートメント4、対極コンパートメント5、絶縁体6、皮膚接着部7、リード線8及び電源部9から構成される。

【0012】図1の絶縁体6は、薬物極コンパートメント4と対極コンパートメント5とを電氣的に遮蔽するためにその両極コンパートメント間に配置されるものである。当該絶縁体6の高さ及び幅は厳密に制限されるものでなく、薬物極コンパートメント4及び対極コンパートメント5を所望の容積にするために必要な範囲で選択することができる。もっとも、皮膚装着面側(矢印AAで

示す)の絶縁体表面には後述の皮膚接着部7が配置される必要があるため、絶縁体の皮膚装着面における幅は、例えば約0.1~4mm程度であることが好ましく、約0.5~2mm程度であることがより好ましい。材質は、エレクトロニクスの分野で絶縁体として一般に用いられている部材(例えばメタクリレート等のフォトリソ剤)であれば特に制限されないが、皮膚に刺激性の無いものが好ましい。

【0013】皮膚接着部7は、上記絶縁体6を生体皮膚表面に密着させて電流の皮膚表面におけるリークを抑制するものである。当該皮膚接着部7は、必ずしも絶縁体表面の全面を完全に覆うように配置される必要はないが、電流の皮膚表面におけるリークを十分に抑制するためには、少なくとも絶縁体の表面形状(例えば、後述するデバイスパターン図5~10の内側太線で示す部分)に対応して連続して配置されるのが好ましい。皮膚接着部7の材質としては低導電性のものが好ましく、例えばシリコンゴム、天然ゴム、イソプレン系ゴム、イソブチレン系ゴム、ジエン系ゴム等のゴム系粘着剤が用いられる。皮膚接着部7の厚さは厳密に制限されるものでなく、本発明のデバイスが皮膚に適用される際に薬物極コンパートメント4及び対極コンパートメント5の皮膚装着面が皮膚表面に接触するのを妨げない程度であればよいが、具体的には、例えば約1~50μm程度であることが好ましく、約10~20μm程度であることがより一層好ましい。

【0014】薬物極コンパートメント4は、投与しようとする薬物、該薬物の溶解液およびこの薬物を保持するマトリックスから成る。マトリックスの材料は当該イオントフォレシスの技術分野において一般に使用されるゲル状又は固体状のものであれば特に制限は無く、例えばトラガントゴム等のゴム類：アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、デキストリン、カラギナン、可溶性澱粉、寒天等の多糖類：ゼラチン、コラーゲン等のポリペプチド類：ポリアクリル酸ソーダ、ポリビニルアルコール等の合成水溶性高分子等を単独で、あるいはまた、必要に応じて混合して用いることができるが、この中でも、電場により体積変化を来さないものが好ましい。

【0015】薬物としては、少なくとも電圧を印加することによって皮膚透過性が向上し得る薬物であれば特に制限はないが、好適な例としては、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン等の鎮咳去痰薬：ホルモテロール等の気管支拡張薬：モルヒネ、ナルブフィン、ペンタゾシン、ジクロフェナクナトリウム等の鎮痛薬：ドパミン等の強心薬：ペルフェナジン、フェノチアジン等の精神神経安定剤：セフォテタンニナトリウム、ジベカシン、アミカシン、ネチルマイシン、シソマイシン、ミノサイクリン等の抗生物質：アドリアマイシン、マイトマイシンC、塩酸ブレオマイシン、レンチナン、ピシバニー

ル、ビンクリスチン、シスプラチン、メソトレキサート等の抗悪性腫瘍剤：クエン酸ニカメタート、メクロフェノキサート、リスリド、ホパテン酸カルシウム等の循環機能改善薬：アロプリノール等の痛風治療薬：LHRH、エンケファリン、エンドルフィン、インターフェロン、インターロイキン、インシュリン、カルシトニン、TRH、オキシトシン、リプレシン、バソプレシン、グルカゴン、脳下垂体ホルモン（HGH、HMG、HCG、酢酸デスモプレシン）、卵胞黄体ホルモン等のペプチド類を挙げることができ、これら若しくはこれらの薬物の薬理学的に許容しうる塩を単独で、または混合して用いることができる。

【0016】薬物は溶液として前記マトリックス中に混合されるが、この溶解液としては上記薬物を溶解しマトリックス中に安定に保持されうるもの、例えば水が好ましく、この溶解液中にはさらに皮膚に低刺激性の電解質が溶解されていてもよい。

【0017】対極コンパートメント5は、上記薬物極コンパートメント4を構成するマトリックスとして例示したゴム類、多糖類、ポリペプチド類、合成水溶性高分子等から選択される成分、および皮膚に低刺激性の電解質の溶液によって構成される。

【0018】上記した薬物極コンパートメント4及び対極コンパートメント5には、必要に応じて更に添加剤を含有させることができ、この添加剤としては、イオントフォレシスの分野で通常用いられるpH調節剤、防腐剤、酸化防止剤、可塑剤、界面活性剤、皮膚透過促進剤、保湿剤等が例示できる。

【0019】上述した両コンパートメントの形状に特に制限はなく、両コンパートメントと絶縁体とで構成される皮膚装着面の平面パターンとして例えばスクエア型（図5参照）、マイクロアレイ型（図6参照）、同心円型等の形状を任意に選択することができる。スクエア型の形状の場合はさらにコンパートメントを細分割した形状とすることもできる（図7～10参照）。もっとも、絶縁体を挟んだ両コンパートメント間で微弱な電流を授受する必要があることから、両コンパートメント上の任意の点間の距離が大きすぎると電気量効率（後述）が低下する傾向がある。そのため、各コンパートメントの皮膚装着面における短軸の長さは、約1～5mmの範囲内であることが好ましく、約2～4mmの範囲内であることがより好ましい。

【0020】電極（a）2及び電極（b）3は、後述のリード線8で電源部9に接続され、それぞれ正電圧又は負電圧を印加される。電極の材質は、当該イオントフォレシスの分野で電極部材として一般に用いられている材質であれば特に制限されないが、例えば正電極としては銀、負電極としては銅に白金黒をメッキしたものの組み合わせが好ましく、正電極として酸素過電圧の大きい白金もしくは白金黒をメッキしたものの、負電極として水素

過電圧の大きい銅に白金黒をメッキしたものの組み合わせが特に好ましい。後者の組み合わせは、電解質水溶液の電気分解によるガスの発生を抑えるという付加的な効果を示すことから優れている。

【0021】基板1は上記の構成部材を支持するもので、当該イオントフォレシスの分野で基板として一般に用いられている材質からなるが、貼付剤のように簡便な適用を可能とする本発明のデバイスにおいては、ポリイミドのようにフォトリソ処理が可能な耐熱性で皮膚曲面にも対応できる柔軟性のある材質のものが好ましい。

【0022】電源部9は、電極（a）2及び（b）3に電圧または電流を供給するものであるが、貼付剤のように簡便な適用を可能とする本発明のマイクロデバイスにあっては、例えばシート状の電池を用いることができる。

【0023】かかる部材によって構成される本発明のデバイスはその全体の大きさにおいて厳密な制限はないが、貼付剤と同様の態様で用いることを考慮すれば、皮膚装着面の一边の長さが例えば約5～40mmの平面構造を有し、厚さが、電源部9を除けば約0.1～5mm程度であることができる。また、上記のデバイスを一つのユニットとして縦横に複数配列しデバイスの集合体とする場合には約20～200mmの平面構造とすることができ、これによりより多量の薬物を投与することも可能である。

【0024】図2は、図1に示した本発明の一応用例の皮膚装着面を上にした断面図を模式的に示したものであり、基板1、電極（a）2、電極（b）3、薬物極コンパートメント4、対極コンパートメント5、絶縁体6、皮膚接着層7、リード線8、電源部9および多孔質メンブレン10で構成される。

【0025】多孔質メンブレン10は、各極コンパートメント4及び5の一方または両方にその皮膚装着面のみを覆うように配置されるもので、イオン透過性高分子膜からなる。かかる多孔質メンブレン10を備えることにより、コンパートメントのマトリックス成分として上述のゴム類、多糖類、ポリペプチド類、合成水溶性高分子等のゲル状又は固体状成分ばかりでなく、電解質溶液等の液状のものも使用することができる。

【0026】もっとも、コンパートメントの皮膚装着面上にのみ多孔質メンブレン10を配置することは、該コンパートメントのパターン形状が単純であれば容易に実施することができるが、形状が複雑（例えば図6～10）になれば技術的に困難になる。そのため、コンパートメントのマトリックス成分として液状のものを使用する場合は、下記図3の実施例の示す構成のデバイスが好ましい。

【0027】その他の構成物は上記図1に示す実施例と同様であるので、その説明は省略する。

【0028】図3は、電極—皮膚方向に貫通する細孔を有する薬物透過膜を備えた本発明の一実施例の、皮膚装着面を上にした断面図を模式的に示したものであり、基板1、電極(a)2、電極(b)3、薬物極コンパートメント4、対極コンパートメント5、絶縁体6、皮膚接着部7、リード線8、電源部9および薬物透過膜11で構成される。

【0029】薬物透過膜11は導電性の低い材質からなり、かつ、電極—皮膚方向に貫通する細孔12を有するものであって、デバイスの絶縁体表面を含む皮膚接触面全面を覆うように配置することができる。かかる薬物透過膜11は、電流線にのって生じる薬物の流れを電極—皮膚方向にのみ規制するためのものであるが、この薬物透過膜11を備えることにより、コンパートメント4及び5のマトリックス成分として上述のゴム類、多糖類、ポリペプチド類、合成水溶性高分子等のゲル状成分ばかりでなく、電解質溶液等の液状のものも使用することができる。

【0030】図2の実施例で用いた多孔質メンブレン10をこのように全面に配置すると、仮に絶縁体の表面形状に対応した皮膚接着部7を設けても該膜の内部で電流がリークしてしまう。しかし、本発明の薬物透過膜11を用いれば電流が電極—皮膚方向にのみ流れ、かかるリークが生じない。また、コンパートメントの表面形状と一致する形状で配置させる必要がないので、複雑なパターン形状であっても容易に本発明のデバイスを製造することができる。

【0031】薬物透過膜11の細孔12の大きさは厳密には限定されず、両極コンパートメントを構成するマトリックス成分が漏出しない程度であれば良いが、具体的には約0.05~0.4 μ m程度、好ましくは約0.1~0.2 μ m程度の内径であればよい。また、この薬物透過膜11の厚さは特に限定されない。材質としては低導電性のものであれば良く、かつ、貼付剤の分野で生体に長時間接触していても安全であることが認められている材質のもの、例えばポリカーボネート等を使用することができる。以上の条件を満たす薬物透過膜11として容易に入手できるものとしては、ニュクリポアー(Costar社製)等を挙げることができるが、例えば、上記ポリカーボネートから成る膜に放射線の技術分野で通常用いられる方法で膜面に α 線を垂直に照射することによって、一定直径の直孔性の細孔12を設けたものを用いることもできる。かかる薬物透過膜11は、絶縁体6の表面に低導電性の接着剤、例えばエポキシ系接着剤によって接着される。

【0032】皮膚接着部7は、絶縁体6の表面上ではなく、薬物透過膜11の表面上に絶縁体表面形状に対応して配置される。

【0033】その他の構成物は上記図1に示す実施例と同様なので、その説明は省略する。

【0034】図4は、上記図3に示す実施例の薬物透過膜と絶縁体との間に接着性緩衝部を有する本発明の一実施例の、皮膚装着面を上にした断面図を模式的に示したものであり、基板1、電極(a)2、電極(b)3、薬物極コンパートメント4、対極コンパートメント5、絶縁体6、皮膚接着部7、リード線8、電源部9、薬物透過膜11および接着性緩衝部13で構成される。

【0035】接着性緩衝部13は、弾力性が大きく低導電性であり、かつ両極コンパートメントのマトリックス成分を漏出しないような部材からなり、このような部材としては、例えばシリコンゴム、天然ゴム、イソプレン系ゴム、イソブチレン系ゴム、ジエン系ゴム等のゴム系粘着剤が挙げられる。かかる接着性緩衝部13は必ずしも絶縁体表面の全面を完全に覆うように配置される必要はないが、少なくとも絶縁体の表面形状にほぼ対応して連続して配置され、その結果、絶縁体6の側面、各電極2および3、並びに薬物透過膜11とともに閉鎖したコンパートメントを形成する。接着性緩衝部13の厚さは厳密に制限されるものでなく、例えば約50~400 μ m程度であることが好ましく、約100~200 μ m程度であることがより一層好ましい。

【0036】かかる接着性緩衝部13を絶縁体6と薬物透過膜11との間に挿入配置することにより、本発明のデバイスを皮膚に装着した場合に、両極コンパートメント上の薬物透過膜をより一層皮膚に密着させることができ、これによって薬物の経皮吸収を促進させることができる。

【0037】その他の構成物は上記図1に示す実施例と同様なので、その説明は省略する。

【0038】以下に、本発明を製造例及び薬理試験によって更に詳細に説明するが、かかる記載が本発明を何ら限定するものでないことはいうまでもない。

【0039】〔製造例〕

製造例1:

(1) タテ120mm、ヨコ180mm、厚さ1mmのガラスエポキシ基板に厚さ75 μ mのネガティブレジストシートを2枚重ねて熱圧着する。

(2) 上記で得られた部材のレジストシート上に図5に示すパターンがタテに3つ、ヨコに4つ配列し白黒を反転したマスクを載せて、紫外線照射を行い感光させた後、これを現像してエッチング処理を行う。

(3) エッチングされた凹部底部に銅を無電解メッキし、基板を貫通するようにリード線用穴及びゲル注入穴を設けた後リード線を接続し、さらにその上に、正電極には銀を、負電極には白金黒を電解メッキして電極とする。

(4) 図5に示すパターンの絶縁体に対応する部分にシリコンラバーをコートしたニュクリポアー(Costar社製)を、上記(3)で得られたデバイス上に、シリコンラバーの付着面が外側になるようにエポキシ系接着剤で接着する。

9

(5) 基板の背面から、薬物極コンパートメント4に6-カルボキシフルオレッセインを6%(W/V)含有する寒天ゲル約20 μ lを注入する。また、同様にして対極コンパートメント5に0.9%NaCl溶液を含む寒天ゲル約20 μ lを注入した後各パターンごとに切り離して、本発明のデバイス1(薬物極コンパートメント表面積: 0.730cm² / 対極コンパートメント表面積: 1.507cm² / 絶縁体幅: 692 μ m)を得た。

【0040】製造例2: 上記製造例1に記載した方法に準じて、両極のパターンが図6である本発明のデバイス2(薬物極コンパートメント表面積: 0.880cm² / 対極コンパートメント表面積: 0.880cm² / 絶縁体幅: 692 μ m)及び図7である本発明のデバイス3(薬物極コンパートメント表面積: 0.790cm² / 対極コンパートメント表面積: 1.933cm² / 絶縁体幅: 500 μ m)を得た。

【0041】製造例3: 上記製造例1に記載した方法に準じて、両極のパターンが図5、7、8、9、及び10である本発明の各デバイス4(薬物極コンパートメント表面積: 0.730cm² / 対極コンパートメント表面積: 1.507cm² / 絶縁体幅: 692 μ m)、5(薬物極コンパートメント表面積: 0.790cm² / 対極コンパートメント表面積: 1.933cm² / 絶縁体幅: 500 μ m)、6(薬物極コンパートメント表面積: 0.730cm² / 対極コンパートメント表面積: 1.507cm² / 絶縁体幅: 692 μ m)、7(薬物極コンパートメント表面積: 0.728cm² / 対極コンパートメント表面積: 1.492cm² / 絶縁体幅: 692 μ m)及び8(薬物極コンパートメント表面積: *

表 1

	試験デバイスNo.			
	1	1 (コントロール)	2	2 (コントロール)
J 値 (μ g/h)	3.291	1.282	1.777	0.867
EF 値	36.66	14.28	16.40	8.003
q _s 値 (クーロン)	0.157	0.659	0.166	0.329
q _i X 10 ³ 値 (クーロン)	1.553	0.562	0.793	0.389
CE 値 (%)	0.988	0.133	0.477	0.088

【0046】表1から明らかなとおり、本発明のデバイスは皮膚接着部を有しない対照デバイスに比べて極めて良好な電気量効率を示した。

【0047】モデル試験2: 上記モデル試験1と同様の方法で、本発明のデバイス3(図3に示す16分割スクエア型)を用いた皮膚透過モデル実験を行った。その結果を下記表2に示す。

【0048】

【表2】

10

*0.740cm² / 対極コンパートメント表面積: 1.413cm² / 絶縁体幅: 692 μ m)を得た。但し、これらのデバイスでは、薬物透過膜と絶縁体表面との接着をエポキシ系接着剤ではなく、シリコンラバーで行った。

【0042】[薬理試験]

モデル試験1: 上記製造例において得られた本発明のイオントフォoresis用生体適用デバイス1及び2を用いて、以下の皮膚透過モデル実験を行った。

【0043】ICRヌードマウス(雄性、5週齢)の腹部全摘出皮膚をpH7.4のHEPES緩衝液に約2時間水和した後、縦型拡散セルに装着した。この皮膚上にタイプ1又はタイプ2の本発明のデバイスを貼付した。各デバイスの両極間に2Vの定電圧をかけてセルのレセプター相(pH7.4HEPES緩衝液)からサンプリングして6-カルボキシフルオレッセインの透過量及び電流値を測定した。対照として、皮膚接着部の無い、すなわちデバイスの皮膚装着面をシリコンラバーでコートしないデバイスを用いた。

【0044】結果を下記表1に示す。なお、以下の各表の左欄の値は、それぞれ次の意味を表す。

J 値: 定常状態における薬物透過速度

EF 値: 単位面積当たりのJ値の受動拡散との比

q_s 値: 両極間を流れた総電気量q_i X 10³ 値: 6-カルボキシフルオレッセインの輸送により流れた電気量の総量CE 値: 電気量効率、すなわち q_i / q_s X 100

【0045】

【表1】

表 2

デバイス3	
J 値 (μ g/h)	11.30
EF 値	125.6
q _s 値 (クーロン)	0.360
q _i X 10 ³ 値 (クーロン)	5.369
CE 値 (%)	1.490

【0049】表2から明らかなとおり、本発明のデバイス3は極めて良好な電気量効率を示した。本試験で用い

たデバイスの電気量効率、分割されていないスクエア型デバイスであるデバイス1の電気量効率(表1)に比べてより一層良好であることが判明した。

【0050】モデル試験3: 上記モデル試験1と同様の方法で、本発明のデバイス4~8を用いた皮膚透過モデル実験を行った。但し、本試験では、各デバイスの両極間にかける定電圧を1Vとした。また、対照として、試験皮膚表面に6%6-カルボキシフルオレッセインの寒*

表 3

	試験デバイスNo.					
	対照	4	5	6	7	8
J 値 ($\mu\text{g}/\text{h}$)	9.80	21.05	177.67	168.25	181.61	169.47
L T 値	42.00	39.18	35.44	30.96	34.27	36.56
E F 値	—	2.15	18.13	16.66	18.53	17.29
q _s 値 (クーロ)	—	0.09	0.11	0.11	0.12	0.13
q _s X 10 ³ 値 (クーロ)	—	1.06	5.28	5.11	5.36	4.79
C E 値 (%)	—	1.31	4.87	4.59	4.55	3.73

【0052】表3のデータから、デバイスの電気量効率は、デバイスの皮膚装着面におけるパターンにより大きく影響されることが判明した。

【0053】高血糖ラットによるin vivo 試験:

(1) 方法

試験にはWistar系雄性7週齢ラット(体重: 180~230g)に無麻酔下ストレプトゾトシンを投与して約24時間後に採尿を行い、尿中ブドウ糖量が250mg/dl以上の高血糖ラットを選別して使用する。実験には、ストレプトゾトシン投与後約48~72時間経過したものを使用する。

【0054】薬物極コンパートメントには、0.05MのHEPES緩衝液(pH7.4)2mlに寒天0.03gを加え溶解した寒天溶液と、同量のヒューマリンR注(100U)とを50℃の水浴中で混合したものを注入する。対極コンパートメントには、上記寒天溶液のみを注入する。試験デバイスには上記製造例3で得られたデバイス6を用い、1V又は1.5Vの定電圧を通电する。

【0055】約24時間絶食させた被験ラットをネンブタール(92.5mg/kg, i. p.)麻酔下背位に固定後、腹部除毛処理を行う。ネンブタール投与後約40分後、プロテクターフィルムを用いて腹部皮膚膜上に本発明のデバイス2個を装着して通电を開始する。通电開始直前を0分として、120分間にわたり頸静脈より30分間隔で0.4mlずつ採血を行い、常法に従って血糖値及び血清中インシュリン濃度を測定する。インシュリン濃度の測定は、サンドイッチ法を利用したエンザイムイムノアッセイ法を用いることによりヒトインシュリン濃度のみを定量し、内因性のインシュリンの濃度を除外した。なお、対照として、インシュリンを含まない

*天ゲルを塗布した。を結果を下記表3に示す。なお、下表の左欄の値のうち、LT値とは6-カルボキシフルオレッセインの透過が検出され始めるまでの、いわゆるラグタイムを意味し、その他の値は上記と同様の意味を表す。

【0051】

【表3】

20 寒天ゲルを注入したデバイスを装着し1.5Vを通电したラット、およびヒューマリンR注(5U/kg)を静脈注射したラットのそれぞれの血糖値を測定し比較した。

【0056】(2) 結果

血中インシュリン濃度の測定結果を図11に、血糖値の変化を図12に示した。図から明らかとなおり、本発明のデバイスはインシュリンの極めて良好な吸収促進効果を示した。特に1.5V通电条件下では、通电開始後約90分後に最大血糖効果作用(33%の低下)が得ら

30 れ、これはヒューマリンR注の静脈注射に匹敵するものであった。

【0057】

【発明の効果】本発明のイオントフォレシス用生体適用デバイスは貼付剤のように簡便な使用が可能でありながら電気量効率が極めて良好である。したがって、不可的な効果として電流火傷による障害の発生が抑えられることが期待される。

【0058】また、細孔を有する薬物透過膜を用いれば、複雑な形状の薬物極及び/又は対極コンパートメントを有する本発明のデバイスを容易に製造することができる。そのため、本発明は、様々なパターンのマイクロデバイスにおいて上記の効果を発揮し得るものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の一実施例である、皮膚接着部を有するイオントフォレシス用生体適用デバイスの断面図を模式的に示すものである。

【図2】 本発明の一実施例である、コンパートメント上にのみ薬物透過膜(多孔質メンブレン)を備えたイオントフォレシス用生体適用デバイスの断面図を模式的に示すものである。

【図3】 本発明の一実施例である、細孔を有する薬物透過膜を全面に備えたイオントフォレシス用生体適用デバイスの断面図を模式的に示すものである。

【図4】 本発明の一実施例である、薬物透過膜と絶縁体との間に接着性緩衝部を備えたイオントフォレシス用生体適用デバイスの断面図を模式的に示すものである。

【図5】 コンパートメントがスクエア型である本発明のデバイスの皮膚接触面パターンを示す。

【図6】 コンパートメントがマイクロアレイ型である本発明のデバイスの皮膚接触面パターンを示す。

【図7】 コンパートメントが16分割スクエア型である本発明のデバイスの皮膚接触面パターンを示す。

【図8】 コンパートメントが2分割スクエア型である本発明のデバイスの皮膚接触面パターンを示す。

【図9】 コンパートメントが4分割スクエア型である本発明のデバイスの皮膚接触面パターンを示す。

【図10】 コンパートメントが9分割スクエア型である本発明のデバイスの皮膚接触面パターンを示す。

【図11】 高血糖ラットに本発明のデバイスを用いてイオントフォレシスを行った場合の血清中インシュリン

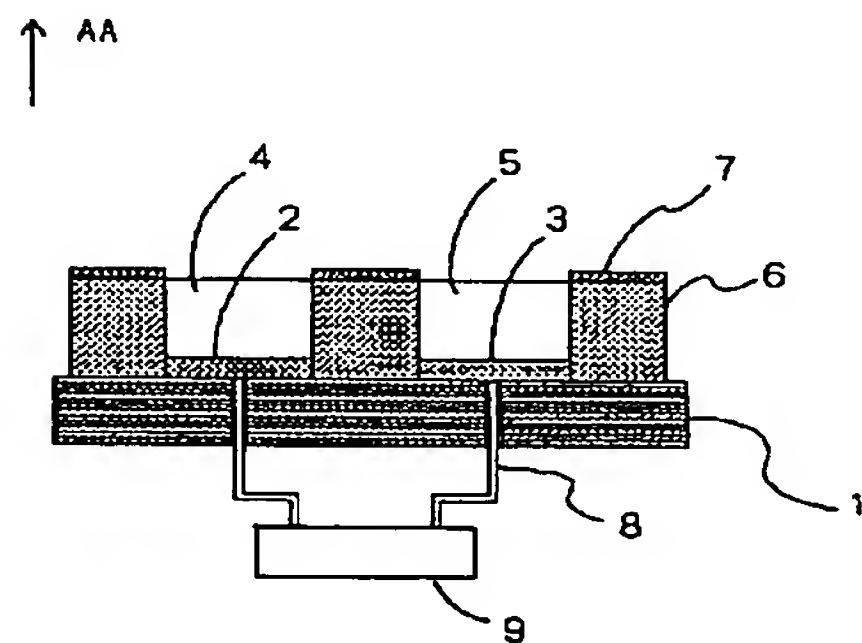
の濃度変化を示す。

【図12】 高血糖ラットに本発明のデバイスを用いてイオントフォレシスを行った場合の血糖値の変化を示す。

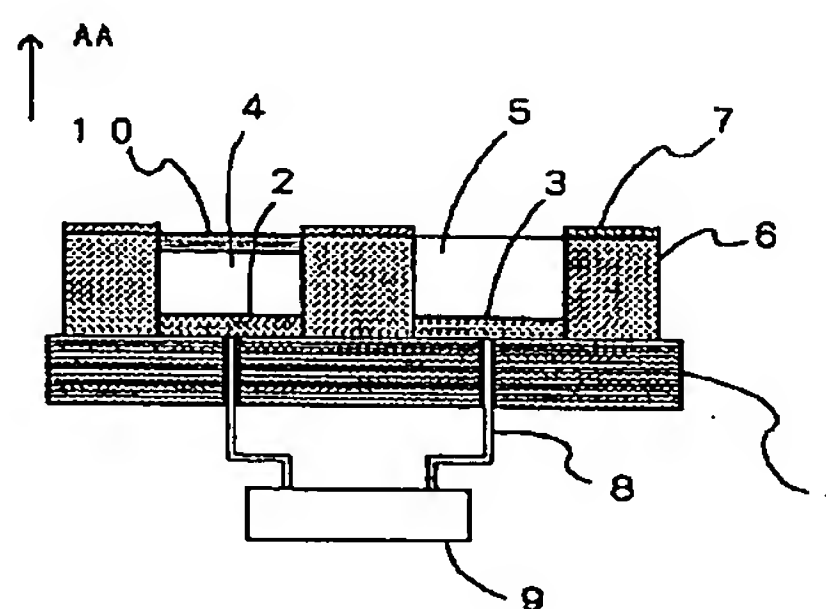
【符号の説明】

- A A 皮膚装着面側
1 基板
2 電極(a)
3 電極(b)
4 薬物極コンパートメント
5 対極コンパートメント
6 絶縁体
7 皮膚接着部
8 リード線
9 電源部
10 薬物透過膜(多孔質メンブレン)
11 薬物透過膜(細孔あり)
12 細孔
13 接着性緩衝部

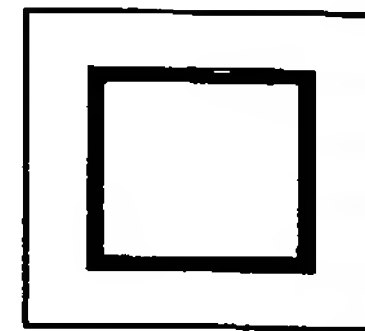
【図1】



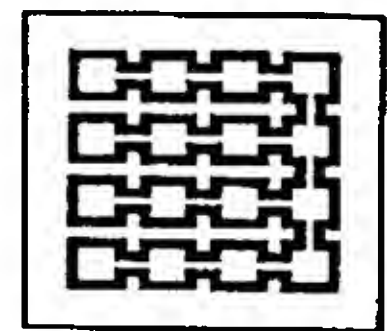
【図2】



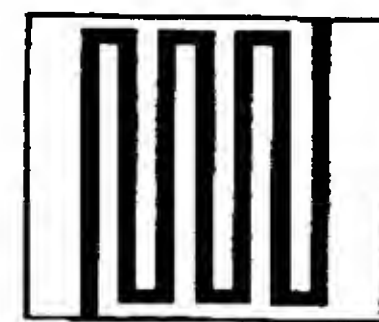
【図5】



【図7】

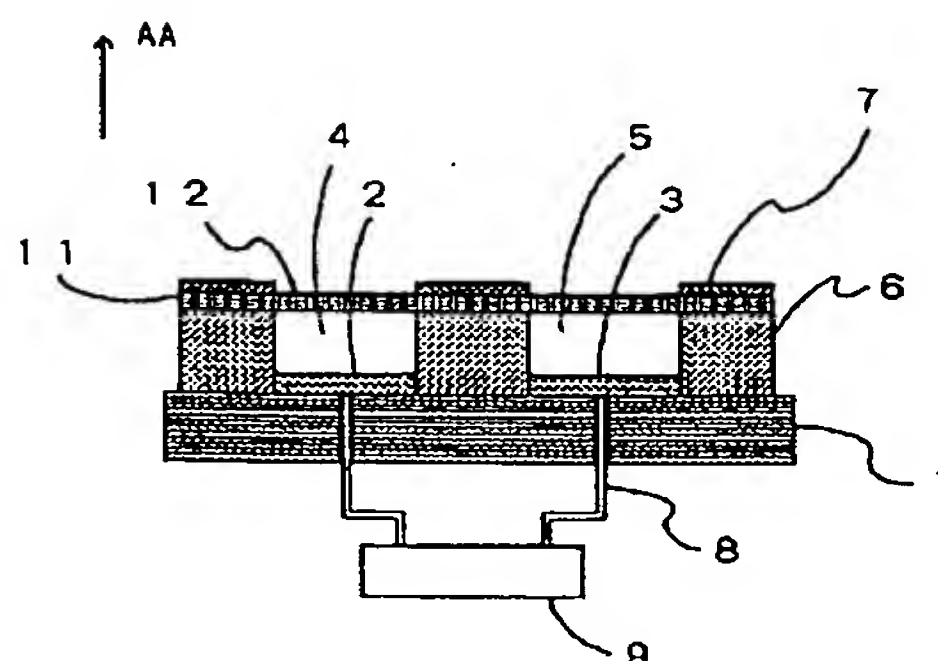


【図6】

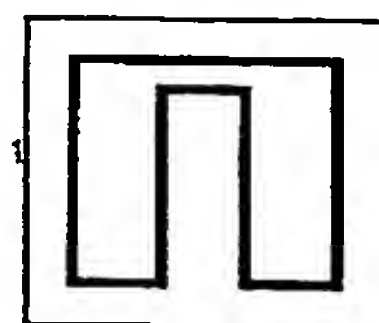
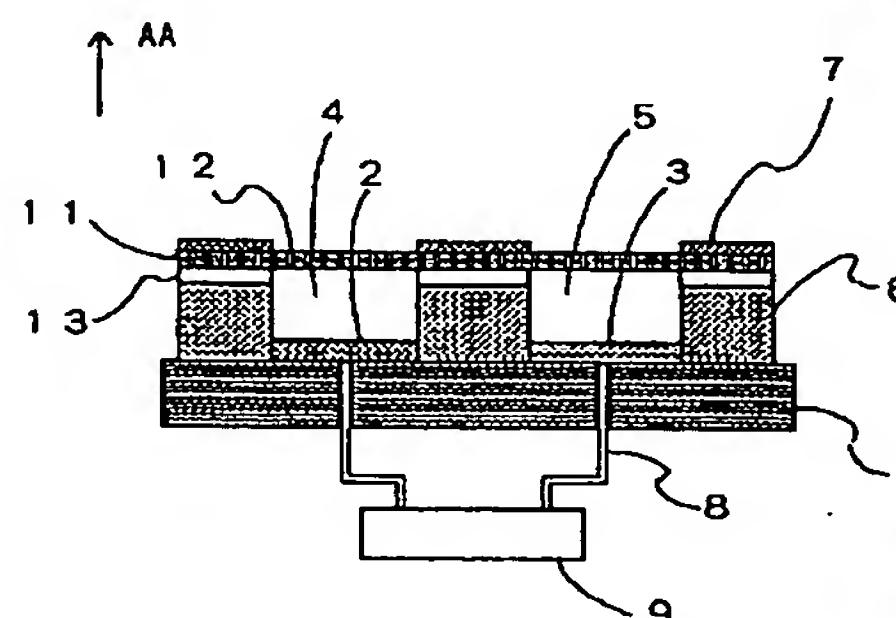


【図4】

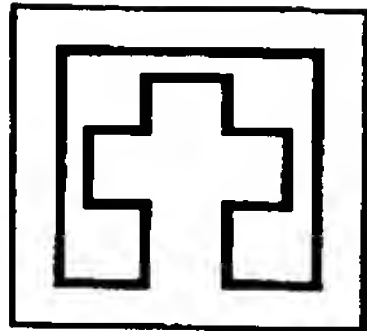
【図3】



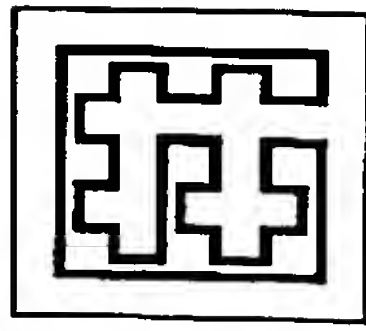
【図8】



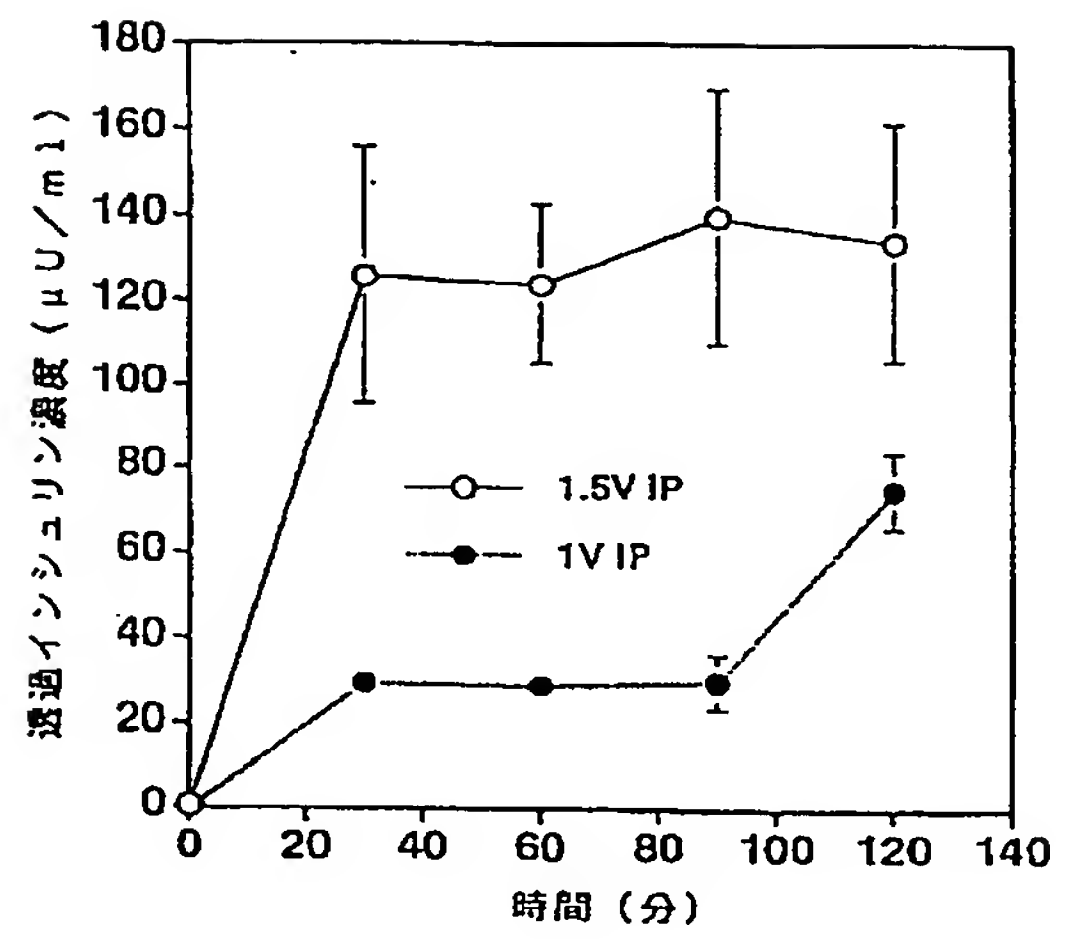
【図9】



【図10】



【図11】



【図12】

